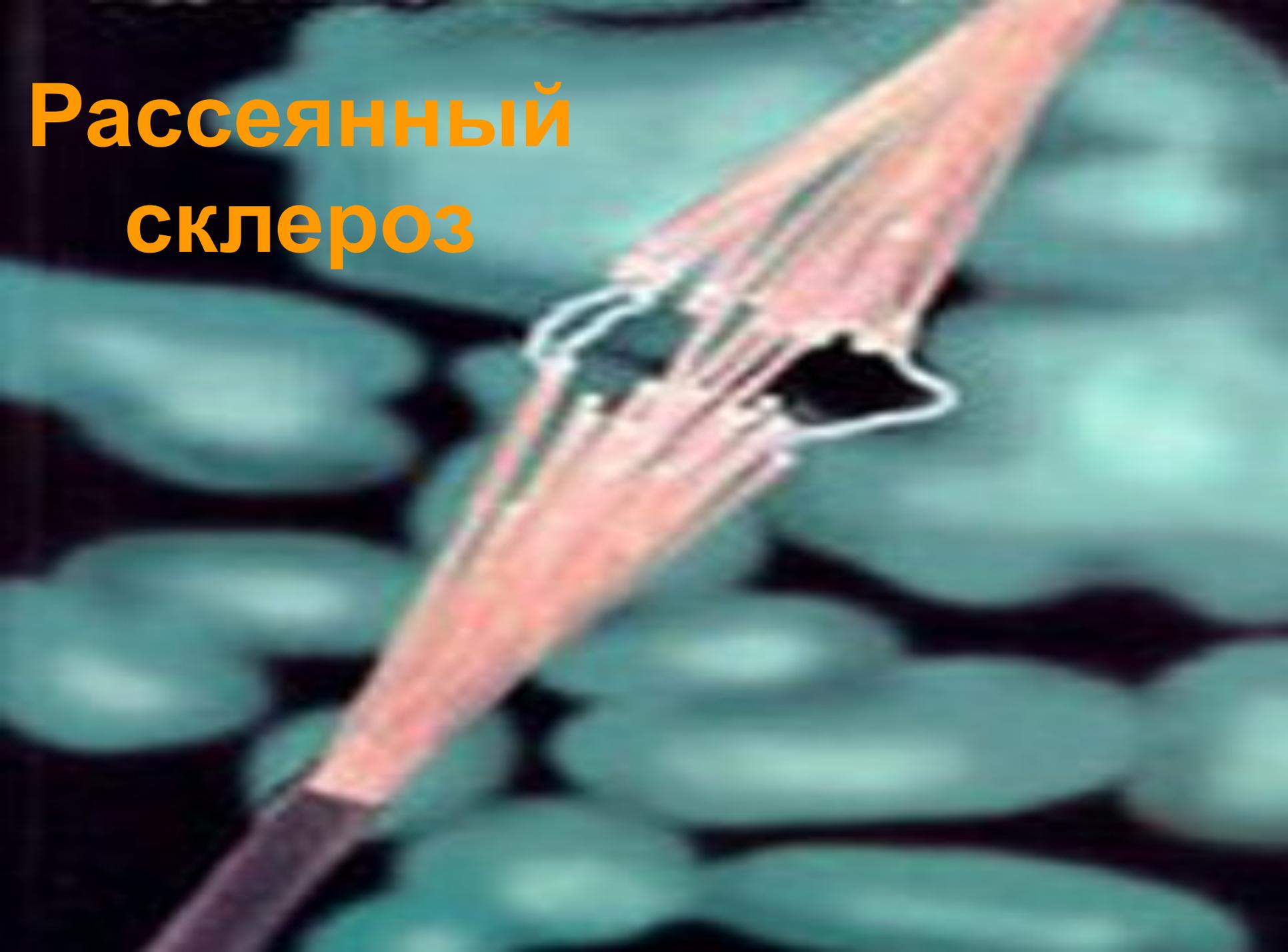


Рассеянный склероз



Рассеянный склероз –

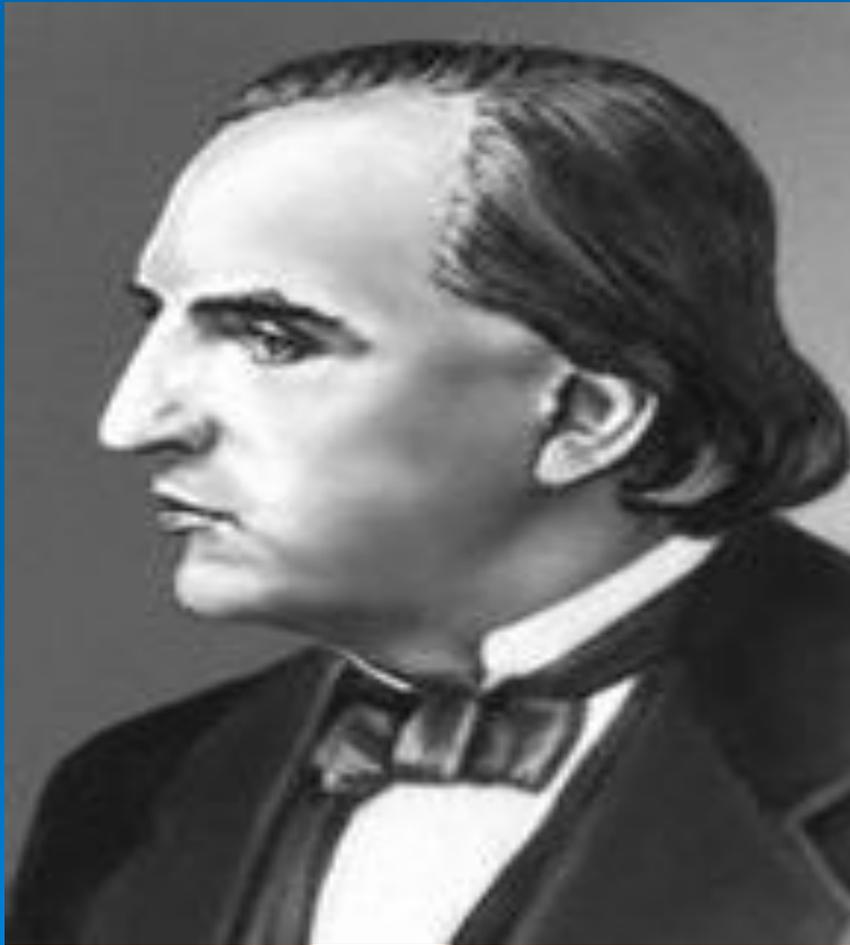
это медленно прогрессирующее заболевание ЦНС, для которого характерны диссеминированные бляшки демиелинизации в ткани головного и спинного мозга.

Проявляется множественной изменчивой неврологической симптоматикой и протекает обычно с обострениями и ремиссиями.

Историческая справка



1868 год



Жан Мартен Шарко
впервые описал РС
и выделил его в
отдельную
нозологическую
форму.

1878 год



Луис Ранвье
открыл миелин и
описал
олигодендроциты,
образующие
миелин.

1935 г. Томас Риверс воспроизвел на животных демиелинизирующее заболевание методом инокуляции основного белка миелина и показал возможность аутоиммунного характера патогенеза энцефаломиелита.

1942 г. Г.Петте выдвинул понятие о нейроаллергии, согласно которому демиелинизация является аллергической реакцией организма на различные провоцирующие, в т.ч. и неспецифические, воздействия в условиях преморбидной сенсibilизации организма.

1981 г. внедрена магнитно-резонансная томография мозга.

1946 г в США организовано Общество в поддержку лиц, страдающих РС.

Эпидемиология



Снижение опасности возникновения РС

Зона высокого риска заболеваемости РС

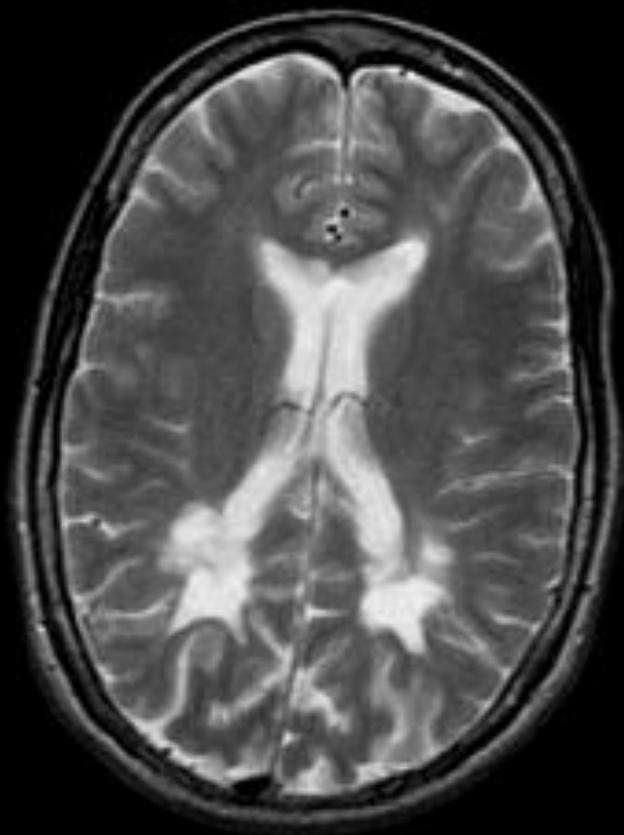
- 1. Переселение до полового созревания.**
- 2. Переселение в утробном периоде существования.**

Зона низкого риска заболеваемости РС

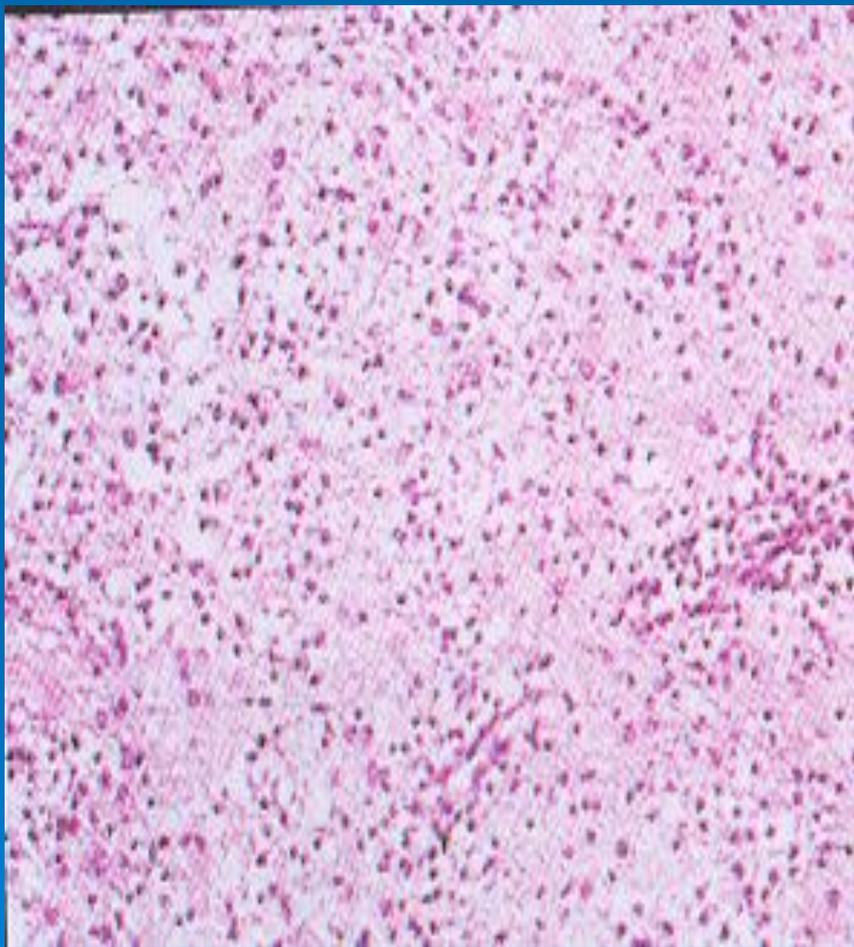
Патоморфология



Очаг демиелинизации (МРТ)



Гистологическая картина



Этимология



1. Наследственная предрасположенность к ускоренному разрушению миелина.
2. Воздействие внешнего и (или) внутреннего патогенного фактора.
3. Обитание в определенной географической и климатической зоне.

Наследственность РС полигенна

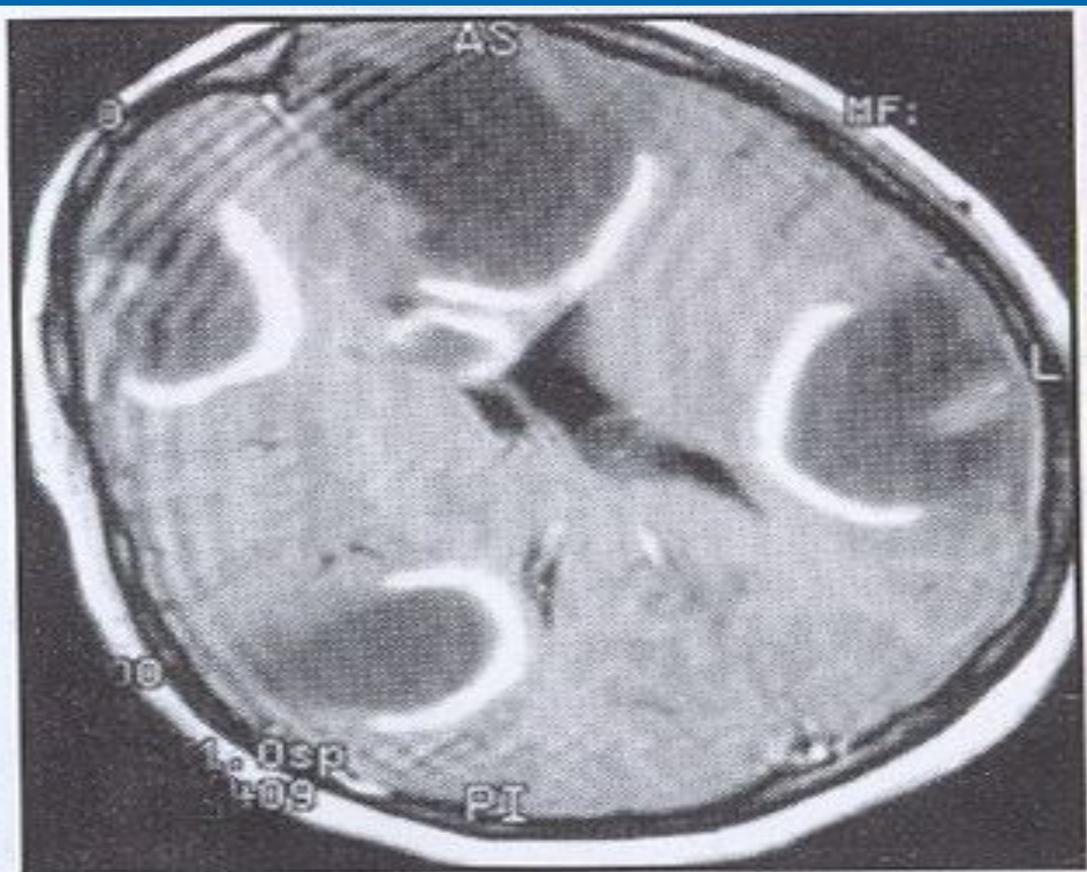
Наиболее изучены
иммуногенетические ассоциации в
системе гистосовместимости (HLA)
A3 – B7 – DR2 – DR3.

Генетический фактор защиты от РС –
лейкоцитарный антиген B40.

Патогенные факторы

- Вирусы (предположительно из группы онковирусов).
- Дисбаланс стероидных гормонов, прежде всего – эстрогения.

Мультифокальный лейкоэнцефалит, вызванный цитомегаловирусом. Режим T1 с контрастным усилением.



Определяются крупные зоны демиелинизации белого вещества с тенденцией к субкортикальному расположению, имеющие выражено пониженный сигнал в режиме T1 с частичным контрастированием периферической зоны.

Патогенез



- Активация анергичных аутореактивных Т-клеток на периферии.
- Нарушение их элиминации и апоптоза.
- Продуцирование провоспалительных цитокинов активированными Т-клетками, макрофагами, микроглией.
- Нарушение микросреды, повреждение ГЭБ, проникновение воспалительных клеток в ЦНС.

Энцефалитогенные пептиды

- Протеолипидный протеин (ПЛП)
- Основной белок миелина (ОБМ)
- Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ)

Один и тот же белок может обуславливать гетерогенность поражения при РС в связи с развитием различных его посттрансляционных модификаций.

Цитруллирование ОБМ

замещение 6 из 19 аргининовых остатков на цитруллин. (ОБМ-С8)

- Содержание ОБМ-С8 в миелине здоровых лиц – 20-25%.
- Содержание ОБМ-С8 в миелине при РС – 45-80%.

Цитруллирование усиливает
иммуногенность ОБМ.

Роль оксида азота в развитии РС

- Цитотоксическое действие за счет образования пероксинитрита (ONOO), который инициирует ПОЛ в миелине и мембранах олигодендроцита, что вызывает гибель олигодендроцита.
- Ингибирование митохондриальных дыхательных комплексов, что также вызывает гибель клеток.

КЛИНИКА



Триада Шарко

- Нистагм
- Скандированная речь
- Интенционный тремор

Пентада Марбурга (1936год)

- **Нистагм**
- **Скандированная речь**
- **Интенционный тремор**
- **Выпадение брюшных рефлексов**
- **битемпоральное побледнение дисков зрительных нервов**

Формы РС

- «церебральная»
- «спинальная»
- «цереброспинальная»
- «ОПТИКОМИЕЛИТ»

Течение РС

1. **Ремиттирующее** (когда обострение сменяется ремиссией)
 - **Рецидивирующе-ремиттирующее течение (25-51%)** — обострения и полные или частичные ремиссии без признаков хронического прогрессирования.
 - **Ремиттирующе-прогрессирующее** — углубление имеющихся неврологических симптомов, наличие остаточной неврологической симптоматики после каждого обострения.
 - **Прогрессирующее (прогрессирующее) течение** — с незначительными облегчениями в самочувствии на фоне постоянного, но медленного ухудшения функций нервной системы — 40%.

Течение РС

- 2. Первично-прогрессирующее** — с самого начала заболевания наблюдается неуклонное прогрессирование, без четких периодов обострений и ремиссий;
- 3. Вторично прогрессирующее** — после обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами стабилизации, но с остаточной неврологической симптоматикой.

Течение РС:

- доброкачественное (клинически мягкое), с длительными и глубокими ремиссиями, практически отсутствие инвалидизации-20%
- злокачественное (болезнь Марбурга) — быстрое развитие выраженных нарушений (вплоть до смертельного исхода) при массивном поражении ствола мозга — 15%.

Особо выделяют варианты РС:

- оптикомиелит Девика - преимущественное поражение зрительного нерва и спинного мозга
- лейкоэнцефалит Шильдера - демиелинизирующее заболевание у детей с образованием больших сливных очагов

Поражение зрительного нерва

От легкого ощущения «тумана» перед глазами, проходящего самостоятельно в течение 7-10 дней

до полного амавроза.

При нейроофтальмологическом осмотре:

- выраженные скотомы,
- темпоральная деколорация глазного дна,
- одно- или двусторонняя атрофия зрительного нерва.

Поражение пирамидных путей

От быстрого «демиелинизирующего» симптома Бабинского без снижения силы в ногах (характерная клинико-функциональная диссоциация), утраты поверхностных брюшных и подошвенных рефлексов

до спастической нижней параплегии с верхним центральным парепарезом и псевдобульбарными расстройствами, иногда с симптомами насильственного смеха и плача.

Поражение ствола мозга

От легких признаков двоения и дрожания предметов перед глазами, мелкокоразмашистого монокулярного горизонтального нистагма при отведении глаз в сторону

до спонтанного ротаторного нистагма при взгляде прямо, выраженной дизартрии и поперхивании при еде, а в далеко зашедших случаях - невозможность глотать и говорить.

Поражение мозжечка

От эпизодического головокружения, неровности почерка, одностороннего интенционного тремора в конце выполнения пальце-носовой пробы и малозаметной для окружающих шаткости при ходьбе

до грубой статической и динамической атаксии с выраженной гиперметрией.

Поражение чувствительных путей и структур

- Заболевание чаще всего начинается с нарушения чувствительности, с *ощущения «ватных ног»*.
- Известен чувствительный феномен Лермитта, заключающийся в ощущении удара электрического тока в руках или спине при резких поворотах или форсированном сгибании головы.

Поражение спинного мозга

- флексорные и экстензорные стопные и кистевые патологические рефлексy,
- феномен «складного ножа» и неустойчивость в позе Ромберга,
- сильная спастика мышц, спинальные автоматизмы, постоянные клонусы стоп и коленных чашечек, сгибательные контрактуры в коленных суставах с приведением ног к животу,
- амиотрофии,
- пролежни,
- тазовые расстройства.

Нарушения высшей нервной деятельности

- невротоподобные астенические и обсессивно-фобические синдромы,
- личностная тревожность, депрессия,
- эйфорическая деменция,
- повышенная утомляемость, не связанная с мышечной слабостью,
- депрессивные настроения.

Диагностика



Диагностический алгоритм

- Клиническая картина, выявление неврологического поражения
- Офтальмологическое обследование
- МРТ головного мозга, спинного мозга
- Исследование вызванных потенциалов мозга
- Наличие олигоклональных IgG-связей в ликворе

Критерии диагноза

- Возраст начала заболевания от 10 до 50 лет включительно.
- Наличие объективных свидетельств поражения нервной системы.
- Многоочаговость поражения центральной нервной системы.
- Прогрессирующе-ремиттирующее течение.
- Иммунологически выявляемая сенсibilизация к ОБМ или другим мозгоспецифическим белкам.

MRT-критерии

- Наличие не менее одного очага с накоплением контраста или девяти очагов повышенной плотности.
- Наличие не менее одного инфратенториального очага.
- Наличие не менее одного юкстакортикального очага (очага, вовлекающего субкортикальные волокна).
- Наличие не менее трех перивентрикулярных очагов более 3 мм в диаметре.

**Таблица 3. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
(McDonald et al., 2001)**

Клинические проявления (атаки)	Объективные очаги на МРТ	Дополнительные данные, необходимые для постановки диагноза РС
2 и более	2 и более	Достаточно клинических проявлений (дополнительные признаки желательны, но должны соответствовать рассеянному склерозу)
2 и более	1	Рассеянность очагов в пространстве на МРТ или положительные данные ликвора и 2 и более очагов на МРТ, соответствующих рассеянному склерозу. Ожидать следующей клинической атаки с другими клиническими проявлениями
1	2 или более	Рассеянность очагов во времени на МРТ или вторая клиническая атака
1 (моносимптомный дебют)	1	Рассеянность очагов в пространстве на МРТ или положительные данные ликвора и 2 или более очагов на МРТ, соответствующие рассеянному склерозу И рассеянность очагов во времени на МРТ, или вторая клиническая атака
		Положительный ликвор И рассеянность очагов в пространстве на МРТ: 9 и более очагов в режиме T2 или 2 или более очагов в спинном мозге, или 4-8 очагов в головном мозге и 1 очаг в спинном мозге, или положительные вызванные потенциалы в сочетании с 4-8 очагами в головном мозге и 1 спинальным очагом И рассеянность очагов во времени на МРТ, или продолжающееся в течение года прогрессирование заболевания

Дифференциальный диагноз



Сосудистые заболевания головного мозга

- первичные и вторичные васкулиты;
- мигрень;
- болезнь Бинсвангера.

Аутоиммунные и инфекционные заболевания

- острый рассеянный энцефаломиелит;
- нейроборрелиоз;
- болезнь Бехчета;
- острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия;
- ВИЧ-инфекция;
- вирусные энцефалиты;
- подострый склерозирующий панэнцефалит;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- нейросаркоидоз;
- тропический спинальный парапарез.

Наследственные заболевания

- аденолейкодистрофия;
- зрительная атрофия Лебера;
- лейкодистрофия;
- митохондриальная энцефалопатия;
- спиноцеребеллярные атаксии.

Другие заболевания

- осмотический миелинолиз;
- подострая дегенерация мозжечка;
- фуникулярный миелоз;
- травмы головы и шеи;
- множественные метастазы в головной мозг.

Лечение



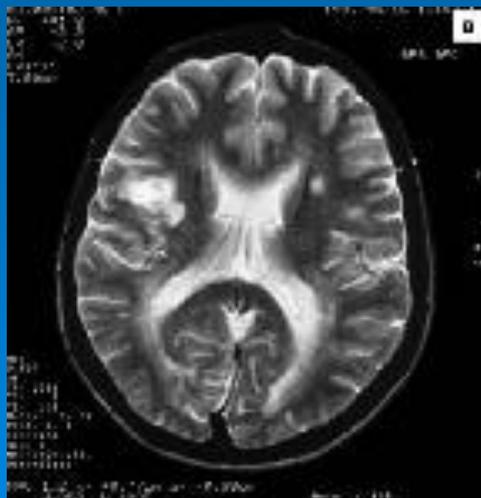
Лечение РС с учетом патогенетических факторов

Фактор	Особенности лечения
Инфекционно-аллергический	санация очагов хронической инфекции, дексаметазон, имуран
Эндокриннозависимый	рилизинговые гормоны (десмопрессин), биорегуляторы (эпиталамин)
Вирусиндуцированный	интерфероны (Бетаферон), индукторы ИФН

Лечение РС с учетом патогенетических факторов

Фактор	Особенности лечения
Гиперлипидемический	плазмаферез, ПНЖК омега-3 и омега-6, гепарин
Атопический	специфическая десенсибилизация, кларитин
Иммунодефицитный	тималин, пересадка КМ, трансплантация стволовых клеток

Изменения МРТ на фоне гормональной терапии





T2-взвешенное изображение. Обширная гиперинтенсивная зона в височной доле справа с перифокальным отеком и масс-эффектом. Множественные гиперинтенсивные очаги в белом веществе больших полушарий.



**T1-взвешенное изображение после контрастного усиления.
Неравномерное накопление препарата по периферии
патологической зоны в правой височной доле.**



T2-взвешенное изображение через 3,5 мес. Уменьшение размеров и снижение интенсивности сигнала в патологической зоне, исчезновение отека и симптомов масс-эффекта.



T1-взвешенное изображение после контрастного усиления. Отсутствие накопления контрастного препарата в зоне патологии.

Симптоматическая терапия

- **Спастичность** –
сирдалуд, мидокалм, баклофен.
- **Тазовые нарушения** –
дриптан, верапамил, имизин, десмопрессин,
ацеклидин.
- **Гиперкинетические расстройства** -
зиксорин, никотинамид, аргинин.
- **Постоянная немотивированная усталость** –
лолмир, фитопрепараты.

Критерии эффективности лечения

- Уменьшение частоты и тяжести обострений.
- Увеличение длительности ремиссий.
- Отсутствие прироста показателей инвалидности по одной из неврологических шкал.

Используемая литература

- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Быкова О.В. Современная эпидемиология рассеянного склероза, 2004.
- Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз, 1997.
- Завалишин И.А., Захарова М.Н., Переседова А.В., и соавт. Рассеянный склероз, 2002.
- Бархатова В.П. Патофизиология демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе, 2000.
- Пащенко М.В., Пинегы Б.В., Линк Х., Бойко А.Н. Дендритные клетки и их роль при воспалении в центральной нервной системе, 2004.
- Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. Когнитивные и эмоционально-личностные нарушения при рассеянном склерозе, 2004.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Силуянова В.А. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе, 2004.

Используемая литература

- Гусев Е.И. Современные диагностические критерии рассеянного склероза, 2004.
- Пронин И.Н., Беляева И.А. Возможности МРТ при рассеянном склерозе: диагностика и прогноз заболевания, 2004.
- Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Маневич Т.М. Медикаментозное лечение и реабилитация двигательных функций при рассеянном склерозе, 2004.
- Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J., et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions, 2000.

